

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PFS NO=8678048 CC=JP

DB

集合をクリックすると一覧を10件単位で表示します。

DN : JP A2 62000033 (1987/01/06)

FAMILY MEMBERS

CC	PUBDAT	KD	DOC.NO.	CC	PR.DAT	YY	PR.NO.
JP	1987/01/06	A2	62000033	JP	1986/04/04	86	78048
JP	1995/08/02	B4	7072138				

+				US	1985/04/04	85	720018
---	--	--	--	----	------------	----	--------

+AT 1992/08/15 E 79271

+AU 1986/10/09 A1 5561686

+AU 1990/08/02 B2 599905

+CA 1991/09/10 A1 1288695

+DE 1992/09/17 C0 3686343

+DE 1993/01/28 T2 3686343

+DK 1986/10/05 A 155686

+DK 1986/04/04 A0 155686

+DK 1999/08/02 B1 172816

+EP 1986/10/15 A1 197514

+ DC : AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

+EP 1992/08/12 B1 197514

+ DC : AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

+IE 1994/03/09 B 59620

+IL 1986/08/31 A0 78342

+IL 1991/06/10 A1 78342

+JP 1987/01/06 A2 62000033

+JP 1995/07/18 A2 7179358

+JP 1996/09/04 B2 2531505

+JP 1995/08/02 B4 7072138

+PH 1989/11/03 A 23720

+US 1987/10/06 A 4698328

+ZA 1986/11/26 A 8602510

AB : DWT.C86-273437

CAN.106<05>028289G

S4	IP	21
S5	P	2
S6	U	0

80

③ 日本国特許庁 (JP)

④ 特許出願公開

⑤ 公開特許公報 (A)

昭62-33

⑥ Int. Cl.

A 61 K 37/24

識別記号

A E G

庁内整理番号

7138-4C※

⑦ 公開 昭和62年(1987)1月6日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全12頁)

⑧ 発明の名称 骨質量増加用医薬複合剤

⑨ 特 願 昭61-78048

⑩ 出 願 昭61(1986)4月4日

優先権主張 ⑪ 1985年4月4日 ⑫ 米国 (US) ⑬ 720018

⑭ 発 明 者 ジョン、テイー、ボツ アメリカ合衆国 マサチューセッツ州、ニュートン、チェ
ツ、ジュニア ストナット、ストリート 129

⑮ 発 明 者 ロバート、エム、ネア アメリカ合衆国 マサチューセッツ州、ケンブリッジ、リ
ー デセル、アベニュー 9

⑯ 出 願 人 ザ、ゼネラル、ホスピ アメリカ合衆国 マサチューセッツ州、ボストン、フル
タル、コーポレーション ツ、ストリート (番地なし)

⑰ 代 理 人 弁理士 佐藤 一雄 外2名
最終頁に続く

明細書の浄書(内容に変更なし)

明 細 書

1. 発 明 の 名 称

骨質量増加用医薬複合剤

2. 特 許 請 求 の 範 囲

1. (イ) ヒドロキシル化ビタミンD化合物、
または

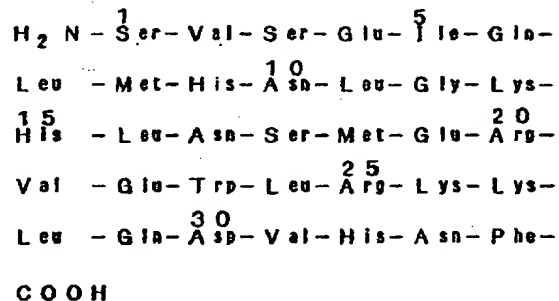
(ロ) 非毒性カルシウム塩

と組み合わされた副甲状腺ホルモンまたはその生
理学上活性なフラグメントを含む医薬複合剤。

2. 該副甲状腺ホルモンフラグメントがヒト
または動物から得られる副甲状腺ホルモンの最初の
34アミノ酸残基より成るペプチドである、特
許請求の範囲第1項記載の医薬複合剤。

3. 該ホルモンフラグメントがヒトから得ら
れる、特許請求の範囲第2項記載の医薬複合剤。

4. 該フラグメントが下記のアミノ酸配列を
有する、特許請求の範囲第1項記載の医薬複合剤。



5. 該複合剤が100~700単位の副甲状腺
ホルモンフラグメントを含む、特許請求の範囲
第1項記載の医薬複合剤。

6. 該複合剤が200~600単位の副甲状腺
ホルモンフラグメントを含む、特許請求の範囲
第2項記載の医薬複合剤。

7. 該複合剤が400~500単位の副甲状腺
ホルモンフラグメントを含む、特許請求の範囲
第3項又は第4項記載の医薬複合剤。

8. 該複合剤が1-ヒドロキシビタミンDま
たは1, 25-ジヒドロキシビタミンDを含む、

特許請求の範囲第1項記載の複合剤。

9. 該ビタミンD化合物が1, 25-ジヒドロキシビタミンDである、特許請求の範囲第1項記載の複合剤。

10. 該複合剤が該ビタミンD化合物0.05~150 μ gを含む、特許請求の範囲第1項記載の複合剤。

11. 該複合剤が該ビタミンD化合物0.05~3.0 μ gを含む、特許請求の範囲第8項記載の複合剤。

12. 該複合剤が該ビタミンD化合物0.05~2.0 μ gを含む、特許請求の範囲第9項記載の複合剤。

13. 該複合剤が非毒性対イオンに結合したカルシウムを含む、特許請求の範囲第1項記載の複合剤。

14. 該非毒性対イオンが炭酸塩、クエン酸塩、リン酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、塩化物およびグリセロールリン酸塩である、特許請求の範囲第13項記載の複合剤。

19. 第一の容器は副甲状腺ホルモンのペプチドフラグメントを含む、特許請求の範囲第17項記載のキット。

20. ペプチドフラグメントは副甲状腺ホルモンのアミノ末端から最初の34アミノ酸残基からなる、特許請求の範囲第19項記載のキット。

21. 相乗薬剤はヒドロキシル化ビタミンD化合物である、特許請求の範囲第17項記載のキット。

22. 該化合物が1-ヒドロキシビタミンDである、特許請求の範囲第21項記載のキット。

23. 該化合物が1, 25-ジヒドロキシビタミンDである、特許請求の範囲第21項記載のキット。

24. 相乗薬剤がカルシウム補助食である、特許請求の範囲第17項記載のキット。

15. 該複合剤が該カルシウム塩12.5~50mmolesを含む、特許請求の範囲第1項記載の複合剤。

16. 該カルシウム塩が炭酸カルシウムである、特許請求の範囲第14項記載の複合剤。

17. 一以上の容器を動かさないように収納するために区画化されたキャリアからなる骨質を増加させる組成物の投与用キットであって、

(イ) 第一の容器あるいは一連の容器はヒトまたは他の動物から入手可能な副甲状腺ホルモンを含み、

(ロ) 第二の容器は副甲状腺ホルモンと相乗的に作用して骨質を増加させる薬剤を含み、

(ハ) 第三の容器は該キットの成分を再構成させるかあるいは希釈するための緩衝液を含む

ものである上記キット。

18. キットは第一の薬剤および第二の薬剤を投与するための手段を含む、特許請求の範囲第17項記載のキット。

3. 発明の詳細な説明

発明の背景

発明の分野

本発明は骨粗鬆症 (osteoporosis) のヒトにおける骨質増加方法に関する。

従来技術の説明

骨粗鬆症は、骨 (osteoid) 対骨質の組織学的正常比に比べて単位体積当りの骨質が減少するという特徴をもつ様々な疾患群の総称である。これらの疾患による影響は、単位体積当りの骨が充分な機械的支持強度以下のレベルにまで減少した場合に特に顕著である。骨粗鬆症は老人にあっては特に重要な病的原因となる。最も発生しがちな症状は、骨痛、特に腰部及び胸部の骨痛領域における崩壊に起因する骨折及び脊椎変形である。

骨粗鬆症に一般に存在する問題は、正によたつき歩行 (staggering) である。米国だけでこの疾患の症状を示す者が数百万人いるとみられている。この疾患は老齢化、特に女性に必然的に伴うものらしく、発病率は予想される人口の老齢化に伴い

増加する。骨粗鬆症は、不動化及び麻痺の合併症として、肝臓、腎臓又は脳の疾患の結果として、並びに各種の内分泌又はリウマチ疾患の後もしくはその発症中に栄養不良がある場合によく発生する。第三国及び発展途上国において改善された公衆健康維持法が平均寿命を増加させるにつれて、骨粗鬆症の発生がこれらの国でも同様に重要な問題として認識され始めている。これらの理由としては、このように広汎に存在する破壊的な疾患の広がりを抑制することができる治療法が重要な医学的進歩をきたすからである。

様々な方法が、従来技術において、骨粗鬆症をもつヒトの骨質を増加することについて論じられてきた。これらの治療には、フッ化ナトリウム、アンドロゲン、生物学的に活性な副甲状腺ホルモン単独、カルシトニン及び高リン酸食に混合されたカルトニンの投与方法がある。フッ化ナトリウムによる治療を除き、これらの治療法の効果は中程度である。フッ化ナトリウム治療では患者によって骨量を増加させるが、総骨質量及び骨強度に対

する効果は不確実であって、骨軟化症の高度の危険性を帯びるとともに他の望ましくない副作用をきたす。

骨質を増加させるこれらの骨粗鬆症治療法の他に、骨質存在量を維持するための方法が知られている。これらの方法としては、エストロゲンもしくはカルシウム単独、又は1-ヒドロキシビタミンD₃もしくは1, 25-ジヒドロキシビタミンD₃単独の使用がある。

これらの先行方法を開示し論じた典型的な文献には下記のものがある。ブラッガー (Brigger) らの米国特許第3, 956, 280号明細書は骨粗鬆症治療のための合成ポリペプチドの製造及び使用方法について開示している。このポリペプチドは本発明のものとは無関係である。クリスティ (Christie) らの米国特許第4, 241, 051号明細書は、耳の病状治療のためにカルシトニンホルモンを局所投与することについて示している。

リーブラ、プリティッシュ・メディカル・ジャーナル、第280巻、第1340頁、1980年

(Reeve et al., British Medical Journal, 280: 1340 (1980)) は、ヒトの骨粗鬆症に対するヒト副甲状腺ホルモンのフラグメント (hPTH (1-34)) の効果を評価したマルチセンター試験 (multicenter trial) 結果について記載している。著者は、この治療では骨上の骨量を著しく増加させたが、カルシウム保有量、即ち総骨質量は約半数のこれらの患者のみでしか改善されなかったと報告している。別の患者ではカルシウム保有量は低下し、このため総骨質量が減少した。hPTH (1-34) はエストロゲン、カルシトニン、ニリン酸塩、又は骨形成を継続しつつ吸収を制御する他の薬剤と組合せて投与された場合に最も効果的であるらしいと著者は推測している。

エルセビア/ノース・ホランド・バイオメディカル・プレス (Elsevier / North-Holland Biomedical Press) が1981年に出版したモノクローナル抗体と免疫試験の開発 (Monoclonal Antibodies and Developments

In Immunoassay) 第239頁において、リーブラは、上記研究で明らかになったいくつかの問題に答える形で、自らの進捗について報告している。著者は、彼らのカルシウム腸管吸収実験では骨粗鬆症について考えられる欠点を指摘すると述べ、更に例えば、hPTH未投与期間内に過量の1, 25-(OH)₂ ビタミンD₃を投与してこの欠点を解消することが必要であるかもしれないと推測している。

ヘフチら、クリニカル・サイエンス、第62巻、第389頁、1982年 (Heftli et al., Clinical Science, 62: 389 (1982)) は、副甲状腺ホルモン又は1, 25-(OH)₂ ビタミンD₃が添加された高カルシウム食を用い、骨粗鬆症であること以外は正常な成体ラットを使用した研究について記載している。著者は、これらの研究では体内カルシウム及び骨格重量の増加が見られたが、骨粗鬆症の進行中に減少した各々の骨量の再生はなかったと報告している。エンドーラ、ネーチャー、第286巻、第262頁、

1980年(Endo et al., Nature, 286: 262(1980))は、副甲状腺ホルモン(PTH)と一緒にビタミンDの代謝産物を用いてインビトロでの骨形成を促進させることについて論じている。しかしながら、PTH及び1, 25-(OH)₂ビタミンD₃によるこれらの治療は、骨の再石灰化を促進させるという点で、PTH単独よりも効果がなかった。

レーダーら、カルシファイド・ティッシュ・インターナショナル、第29巻、第1号、第21頁、1979年(Rader et al., Calcified Tissue International, 29(1): 21(1979))は、カルシウム食と副甲状腺抽出物の腹腔内注射によつての、甲状腺及び副甲状腺切除ラットの治療法について記載している。この治療では1, 25-(OH)₂ビタミンD₃産生を促進し、骨石化の著しい増加をもたらしたが、骨皮質での空洞の出現によつて明らかになる骨吸収を発生させることも見出された。ラットでは、骨形成、即ち骨基質形成に対し効果がなかった。

43巻、第5号、第696頁、1967年(Pechet et al., American Journal of Medicine, 43(5): 696(1967))は、ビタミンDが骨形成よりも骨吸収に対して効果を発揮するためには最小限の副甲状腺ホルモンが必要であると述べている。マーゴブら、バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ、第62巻、第901頁、1975年(Mahgoub et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 62: 901(1975))において、著者らは実験法について記載し、更に、活性ビタミンD代謝産物(25-OHビタミンD₃及び1, 25-(OH)₂ビタミンD₃)は、副甲状腺ホルモンの勢力を増大させて、胎児ラット胎児骨細胞の環状AMP量を増加させると述べている。

しかしながら、これらの方法はいずれも、骨粗鬆症及びその関連疾患に対して臨床的に利用可能な治療法を提供するものではなく、望ましくない副作用をよく引き起こした。その結果、副作用

ウヅングら、サージカル・フォーラム、第30巻、第100頁、1979年(Wong et al., Surgical Forum, 30: 100(1979))は、甲状腺及び副甲状腺切除イヌに毎日副甲状腺抽出物を筋肉内投与するか、又は1, 25-(OH)₂ビタミンD₃を経口投与し、同時に甲状腺補充療法を行なうと述べている。これらの治療におけるカルシウム食の吸収性の効果は、骨粗鬆症に関してではなく、副甲状腺機能に関して論じられている。

ビーコックら、ビタミンD・プロシーディングス・ワークショップ、イー・ノーマン出版、第411頁、1977年(Peacock et al., Vitamin D Proceedings Workshop, E. Norman, Ed., p. 411(1977))は、組織培養のマウス歯槽骨に対するビタミンD代謝産物及び副甲状腺ホルモンの吸収効果に対するカルシトニン及びステロイド系性ホルモンによる阻害について開示している。ベチエットら、アメリカン・ジャーナル・オブ・メディシン、第

が最小限で一般的に有効な治療法の必要性が未だに存在しているのである。

発明の要旨

したがって、骨粗鬆症のヒトに対し骨質を増加させるような方法を提供することが本発明の目的である。

骨粗鬆症のヒトに対し骨質を増加させるために使用することができる医薬組成物を提供することも本発明のもう一つの目的である。

以下の記載から更に容易に明らかとなるように、本発明のこれらの、そして他の目的は、ヒトの骨質を増加させる方法を提供することによって達成されたのであるが、その方法とは、副甲状腺ホルモン又はその生化学上活性なフラグメントもしくはその等価物を、(a)ヒドロキシル化ビタミンD化合物、又はその構造的もしくは機能類似物、あるいは(b)カルシウム補助食と組合せて前記ヒトに投与することからなるものである。

好ましい態様の説明

本発明者らは、この効果を達成するための従来の

方法よりも著しく改善された骨質増加方法を開明した。本発明は、骨粗鬆症をもつヒトに対し、副甲状腺ホルモン又はその生理学上活性なフラグメントを、ヒドロキシル化ビタミンD誘導体又はその構造的もしくは機能類似物、あるいはカルシウム補助食と組合せて投与することからなる。本発明は更に、該方法に使用するための医薬組成物からなる。

副甲状腺ホルモンは骨形成を促進するようである。ヒドロキシル化ビタミンD成分は、カルシウムの腸管吸収を増大させ、しかも、直接に又はその腸管からのカルシウム吸収効果を介して骨代謝に有効な影響を与えるという作用をなすらしい。あるいは、高カルシウム補助食は、腸管からカルシウム吸収を増加させることによって、骨形成と骨吸収との平衡を骨形成が優勢となるように移行せしめるようである。これらの治療の相互作用は以下の臨床研究によって証明される。

本発明は、骨粗鬆症として分類されるすべての疾患、特に、閉経後骨粗鬆症、老人性骨粗鬆症、

特発性骨粗鬆症、不活化骨粗鬆症、分娩後骨粗鬆症、若年性骨粗鬆症、及び性腺不全、栄養不良、プロラクチン過多症、プロラクチン血症、腎臓病、肝臓もしくは腎臓の疾患に付随する骨粗鬆症、並びに、以前の骨折化症、慢性アシドーシス、甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能亢進症、糖質コルチコイド過剰症もしくは骨髄を含む慢性疾患の後遺症である骨粗鬆症、並びに、骨形成不全症及びその類似症のような遺伝的骨粗鬆症、並びにその他の結合組織の遺伝疾患にたいして利用されるものである。

本発明方法に含まれる第1の成分は“副甲状腺ホルモン”又はそのフラグメントであり、以後“PTHF”と略記する。PTHFは、ヒト又はその他の脊椎動物から入手可能な副甲状腺ホルモンの最初の26個、28個、34個又は他の生理学上活性なアミノ酸数(アミノ末端からの数)からなる。

“入手可能な”という語は、PTHFは必ずしも動物が産生した副甲状腺ホルモンから得られた

ものではなく、天然型をもとに合成されたものであってもよいことを意味する。

“フラグメント”という語は、具体的に示したもののより大きいか又は小さい化合物を除く意味ではなく、天然副甲状腺ホルモンから入手可能なすべての成分、即ち天然化合物自体の大きさより小さいか、それ自体の大きさか又はそれより大きいすべての成分を包含した意味である。

PTHFにはまた、副甲状腺ホルモンに関連した活性を保持する化学的に修正された副甲状腺ホルモンのフラグメントを含む。必要とされる活性は骨形成促進作用である。考えられる修正型としては：

- (1) ヒトPTH分子の34番目から84番目まで又はそれを越えた位置のカルボキシルアミノ酸の伸長、あるいはアミノ末端の伸長、あるいは他の望ましい性質を生じるアミノ酸の置換、例えばカルボキシル末端における α -カルボキシルアミドのようなもの、を有するPTHF、望ましい修正は、代謝を遅延せし

め、及び/又は、インビボ活性を高めるものでなければならない。

- (2) 1〜38個のアミノ酸が伸長され、レセプター結合能、即ちモル当りの活性を高めたPTHF：

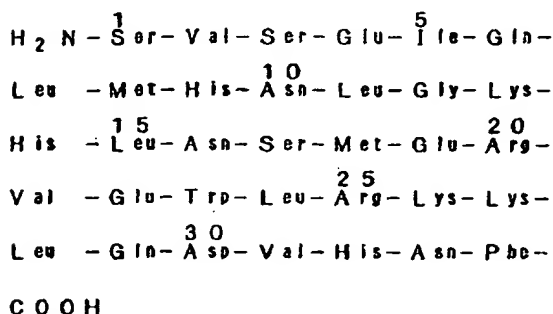
- (3) 代謝を遅延させてインビボ活性を高めるためにD-アミノ酸が置換されたPTHF；

- (4) 皮膚、粘膜又は腎臓からの吸収性を高めて非経口注入する必要性を解消させるために化学的に修正されたPTHF；及び

- (5) PTHFの生理学上許容される塩及びエステル類

哺乳動物から入手可能なPTHF(PTHF1-34)は、誘導体のような他のタイプの副甲状腺ホルモンフラグメントよりも一般に好ましい。ヒト副甲状腺ホルモンの最初の34個のアミノ酸残基からなるPTHF(以後、“hPTHF1-34”と略記する)の使用は、ヒトに使用する場合には特に好ましい。その他の好ましいPTHFは、下記の望ましい性質の一部又は全部を有する

ものである：必要とされる活性面での作用の向上、投与簡易性の向上、過在的副作用を減少せしめる選択性の向上、及びヒトにおける反免疫作用を回避するための抗阻性の低下。下記式のPTHF分子は特に好ましい：

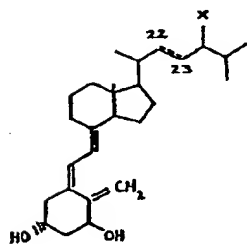


hPTHF1-34の投与量範囲は、例えば、100~700単位/日、更に好ましくは200~600単位/日、最も好ましくは400~500単位/日であり、ここで“単位”は、hPTHF1-34の国際標準品および確立された一つのPTH生物検定法における比較生物検定とによ

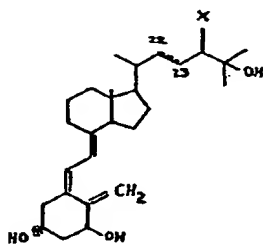
て定殺づけられる。各種PTH類似物の効力比は各々の検定法毎に異なる。“単位”はチック高カルシウム血症検定に基づき表わされている。

他のPTHF分子についての投与量範囲は、ヒトにおいて骨再形成を促進するのに充分高い範囲であるが、正味の骨吸収を起こしたり、あるいは骨無機質の流動化により高カルシウム血症又は高カルシウム尿症を起こすほどの高い範囲ではない。hPTHF1-34以外の化合物の投与量は、体重を基準とし、または適切に確立された参照標準によって決定することができる。

本発明のヒドロキシル化ビタミンD化合物には、
1- α -ヒドロキシビタミンD₃、1- α 、25-
-ジヒドロキシビタミンD₃及びそれらのビタミ
ンD₂類似物：即ち、1- α -ヒドロキシビタミ
ンD₂及び1- α 、25-ジヒドロキシビタミン
D₂を含む。これらの分子は下記式を有する：



1-α-ヒドロキシ
ビタミンD



1-α. 25-ウビドロ
キシビタミンD

上記式中、C-22とC-23との結合は単結合でも二重結合であってもよく、更に式中、XはHでも-C₂H₅であってもよい。

これらのヒドロキシル化ビタミンD分子の特性を保有した化学的変換物は等価物とみられる。好ましい変換物は、上記化合物のグルクロニド及び脂肪酸エステル誘導体、ジヒドロタキステロール、ビタミンDの5、6-トランス体、並びに、予め1位の炭素をヒドロキシル化していなくても患者によつてカルシウムの腸管吸収を促進することができる他のすべてのビタミンDの形のような変換物である。最も好ましいものは、投与経口誘導体、経

用期（数週間ではなく数日間）でカルシウム吸収をも促進する化合物である。これらのうち授者の化合物は、過剰投与した場合に生物活性を急速に減少させることから使用される。ビタミンD及び25-OHビタミンDを大過剰に投与すると、子め1位の炭素をヒドロキシル化していなくともカルシウムの腸管吸収を促進するが、しかしその生物効果は薬物投与終了後もしばしば数週間又は数か月継続するため、患者を毒性の危険にさらすことになる。

ビタミンD成分の投与量範囲は、ビタミンDの
特徴的効果、特に骨粗鬆症患者において向上した
カルシウム腸管吸収性を充分に発揮するようなも
のであるが、高カルシウム尿症又は高カルシウム
血症を起こすほどの大量な範囲ではない。各種ビ
タミンD類似物の可能投与量範囲は表1に示され
ている。

表 1

ビタミンD類似物	範囲 ^a		
	広い範囲	好ましい範囲	最も好ましい範囲
1- α , 25-(OH) ₂ ビタミンD ₃ 又は 1- α , 25-(OH) ₂ ビタミンD ₂	0.05 ~ 2.0	0.1 ~ 1.0	0.25 ~ 0.50
1- α -OHビタミンD ₃ 又は 1- α -OHビタミンD ₂	0.05 ~ 3.0	0.1 ~ 1.5	0.25 ~ 0.75
25-OHビタミンD ₃ 又は 25-OHビタミンD ₂	10~150	20~100	20~50
ビタミンD ₃ 又は ビタミンD ₂	3日毎に1250 μ g~ 3750 μ g/日	1日おきに 1250 μ g~ 2500 μ g/日	1週間に 1250 μ g×3
ヒドロタキステロール	0.2~1.2 mg/日	0.2~0.6 mg/日	0.2~0.4 mg/日

^a他に記載がなければ単位 μ g/日

が投与されたときにヒトに対して対イオンが無毒性である場合に使用することができる。適切な典型的無毒性対イオンには、炭酸塩、クエン酸塩、リン酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、塩化物及びグリセロールリン酸塩が含まれる。カルシウム補助食の上投はカルシウムの毒性作用によって決定されるが、当業者には十分に理解されているように、患者毎によってわずかに異なる。典型的には、ヒトの場合、1日当りの許容上投量は2000mgカルシウム/日である。

本発明方法の適用は、本発明方法に使用するための成分を含有した医薬複合剤によって補助される。このような医薬複合剤は従来技術では示唆されていなかったが、それは特定の成分複合剤の使用を伴う本発明方法が従来技術では未知であったためである。

ここで用いられる“医薬複合剤”とは、典型的な組成物のように本発明の2成分の完全な混合物のみならず、キット又は医薬パックの形のような非混合的組合せをも含む意味である。

本発明で使用する“カルシウム補助食”とは、1日の許容食摂取量として定められる量以上のレベルで通常の食事にカルシウムを添加したものを意味する。正常な成人では、推奨できる1日の許容量は20~25mmolカルシウム/日で閉経後の女性ではわずかに高くなるが、米国の成人におけるカルシウムの慣用的摂取量はわずかに12~18mmol/日である。多くの骨粗鬆症のヒトでは、腸管のカルシウム吸収性が低いため、このような最適条件以下のカルシウム食では彼らの骨粗鬆症を悪化させるにしかすぎない。したがって、成人のためのカルシウム補助食としては、食事及び補助食の総経口摂取量を38~50mmol/日まで増加させるように充分なカルシウムを投与することを含む。カルシウム補助食が用いられる場合は、カルシウムは無毒性の形で投与される。ここで述べる投与速度は実際のカルシウム量に関するものであり、使用される現実の化合物の投与速度は投与すべき化合物の式量から簡単に計算することができる。ミルク又はカルシウムの無毒性塩は、それ

典型的な本発明の医薬混合組成物は、ヒドロキシル化ビタミンD化合物あるいはカルシウム補助食としての使用に適した形のカルシウムと組合せられたPTHFを含有する。組成物は更に医薬上許容される担体を含有していてもよく、また、経口投与する場合は、PTHF成分を保護するためにリボソーム中に入れられたPTHFを含有していてもよい。

成分は、注射、急速注入、鼻咽腔吸収、皮膚吸収によって非経口的に、更には経口的に投与することができる。非経口投与用製剤は、無菌であるか又は水性もしくは非水性の液剤、懸濁剤及び乳剤を包含する。非水性溶媒の例としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油及びオレイン酸エチルのような注射可能な有機エステル類がある。担体又は固形包荷は、皮膚透過性を増大させ、薬物吸収を高めるために使用することができる。経口投与用の液体投与形態は、一般に、液体投与形を含有したリボソームの液剤であってもよい。リボソーム

を懸濁させるのに適した形態としては、精製水のように従来一般に使用される不活性希釈剤を含有した、乳剤、懸濁剤、シロップ及びエリキシルがある。不活性希釈剤以外に、このような組成物は、甜剤、乳化剤、懸濁剤、甘味剤、香味剤及び芳香剤のようなアジュバントをも包含することができる。

本発明は、本発明の薬剤又は本発明の成分を含有する医薬組成物の製造方法にも関するものであるが、ここで薬剤とは骨質量を増加させるために使用されるものをいう。

本発明での投与に照して使用される物質は、理論的には、キットの製造に適している。このようなキットは、バイアル・チューブその他のような1以上の容器手段を動かさないように収納するために区画化された運搬手段からなっている。このキットの各々は、本発明方法に使用される各要素の一つと一緒に、該要素の投与のためのシリンジ、針、スプレー又は皮膚貼剤のような手段とから構成される。

例えば、容器手段の一つは、凍結乾燥品又は溶液の副甲状腺ホルモンフラグメント(1-34)を含有することができる。第二の容器は、ヒドロキシ化ビタミンD化合物、又は錠剤もしくは溶液のカルシウム補助食を含有することができる。運搬手段は、キット内の凍結乾燥成分を再水和するための懸濁液を含有した第三の容器を有している。

上記の図示は本発明を一般的に説明する。更に完全な理解は下記具体例を参照して得ることができるが、下記例はここでは説明だけの目的で挙げられているのであって、他に指摘のない限り限定させるためのものではない。

例 1

本発明の方法および組成物の効果をヒトの患者で調べた。骨粗鬆症の3人の成人男性に、正常のカルシウム食(15~20mmol/日)をとらせる一方で、6~12か月間にわたり毎日ヒト副甲状腺ホルモンフラグメント(hPTHF 1-34) 500単位及び1,25-ジヒドロキシビタミン

D₃ (1,25-(OH)₂D₃) 0.25μgを投与した。4人目の患者には、高カルシウム摂取(総摂取量50mmol Ca/日以上)を受けさせる一方で、同量の副甲状腺ホルモンフラグメントを投与した。カルシウムとリンのバランスを考慮したこれらの治療の効果は表2に示されている。骨密度に関するこれらの治療効果は表3に示されている。

バランス測定では、患者が毎日全く同じ食物を食べている期間中、18日間にわたりすべての排泄物を完全に収集し、化学的に分析することをする。排泄された無機物量を、各患者別に、体内保有量、即ち“バランス(平衡量)”を決定するために、摂取された無機物量と比較した。骨皮質密度は、前腕において、放射性¹²⁵Iフォトン の減衰を検骨軸によって測定することにより決定した。骨梁密度は、脊椎において、腰椎体のコンピュータX線断層撮影法によって決定した。これらの技術は当業者によりこのような目的のために広く利用されている。

表 2

	患者 1			患者 2			患者 3			患者 4		
	hPTH+ 1, 25-(OH) ₂ D			hPTH+ 1, 25-(OH) ₂ D			hPTH+ 1, 25-(OH) ₂ D			hPTH+ Ca>2g		
	治療前	治療中	Δ	治療前	治療中	Δ	治療前	治療中	Δ	治療前	治療中	Δ
カルシウム												
血清(%)	9.19	9.44	+0.25	9.24	8.75	-0.49	9.7	9.3	-0.4	9.32	9.45	+0.14
尿(%)	255	400	+145	191	243	+52	237	297	+60	288	372	+84
バランス (%)	-114	-61	+53	-320	+114	+434	-110	-223	-113	-199	+131	+330
吸収量(%)	136	339	+203	-129	345	+474	103	123	+23	90	499	+409
リン												
血清(%)	4.34	3.99	-0.35	3.52	3.58	+0.04	4.5	4.0	-0.5	3.55	3.59	+0.04
尿(%)	1028	1073	+45	805	548	-257	459	768	+309	1339	1400	+61
バランス (%)	-254	-142	+112	-262	+213	+475	173	-90	-263	+33	+188	+155
吸収量(%)	774	931	+157	542	745	+203	632	679	+47	1372	1587	+215

カルシウムバランスの改善については表2に示されている。カルシウムバランスの一時的改善効果の観察が失敗したのは、推奨されるカルシウム摂取許容量を有する食物の供給量以上にカルシウムの腸管吸収量を増加させる処置をせずに副甲状腺ホルモンを投与した場合に見られた一つの否定要因であった。

3人のこれら同様の患者の病歴において、骨密度が継続して維持されていることは表3に示されている。コントロール測定は各人について数か月に行なわれたが、治療効果は数か月の間で行なわれた測定値にも反映されている。

表 3

1/3末端の骨密度 (g/cm^3)

	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4
コントロール	0.75 0.75 --	0.74 0.79 0.78	0.80 0.74 --	.625 .63 .613
治療中	hPTH+ (1, 25-(OH) $_2$ D) 0.67 0.71 0.69 0.72 0.74	hPTH+ (1, 25-(OH) $_2$ D) 0.79 0.82 0.83 -- --	hPTH+ (1, 25-(OH) $_2$ D) 0.71 0.71 0.69 0.73 0.70	hPTH+Ca .61 .65 .60 .67 --
治療後	0.75 (4か月間未治療)	0.83 (1年間未治療)	--	--

・治療開始2-1/2年前

コンピュータ断層撮影法を患者4の脊椎における骨密度を測定するために採用した。これらの測定は、3つの腰椎 (L1~L3) について行なわれた。位置確認用の標準画像を用いて、中間腰椎の1つの1cm厚断層を得た。最初の一連の走査後、患者を自由に動かせ、しかる後2回目の測定を行った。走査結果は表4に示されている。

表 4

治療11か月の骨密度

	採取値 1	採取値 2
L1	91.1	90.7
L2	88.0	90.2
L3	83.2	90.7

治療17か月後の骨密度

L1	111	107
L2	99	107
L3	105	97

治療終了時の骨密度

L1	104	109
L2	110	104
L3	106	107

表4に示された治療11か月後の骨密度は、この患者の年齢の男性平均よりも標準偏差が約2低い。本発明方法による治療終了時の骨密度測定値は、9か月の治療期間後と比べて、約20%の骨密度の上昇が見られる。

例 2

特発性骨粗鬆症の5人の成人男性を、例1に記載した投与量にて、hPTHF (1-34) 及び1, 25-(OH) $_2$ D $_3$ (患者5~8)、又はhPTHF (1-34) 及びカルシウム (患者4) で治療した。この試験結果は図1に図示されている。各腰椎体の骨密度測定値はK $_2$ HPO $_4$ に換算して示されている。すべての患者が、治療期間中、骨密度の著しい増加を示した。

患者4は治療を中止した治療20か月目まで骨密度の安定した増加を示した。治療中止後14か

月目に骨密度を測定したところ、この患者の骨密度は再び低下した。このことは更に、腎臓の骨密度に及ぼす骨粗鬆症の影響を解消させる本発明の組合せ療法の有効性を示すものである。

患者7及び8では、治療前に腰椎の破損があったため、数個の腰椎については測定が不可能であった。これらの図は、これら患者の骨密度に対する漸進的で一貫した改善効果を示している。

骨皮質密度を、これら同一の患者の前腕において、治療前及び治療中3か月毎に測定した。密度測定では一定の変化は見られなかった。

本発明はこのように充分に開示されているが、前記発明の精神又は範囲から逸脱しない限り、多くの変更及び修正を加えることができることは当業者にとって明らかであろう。

4. 図面の簡単な説明

図は、特発性骨粗鬆症の5人の成人男性における、本発明の治療に伴う骨密度の変化を示すグラフである。

図面の浄書(内容に変更なし)

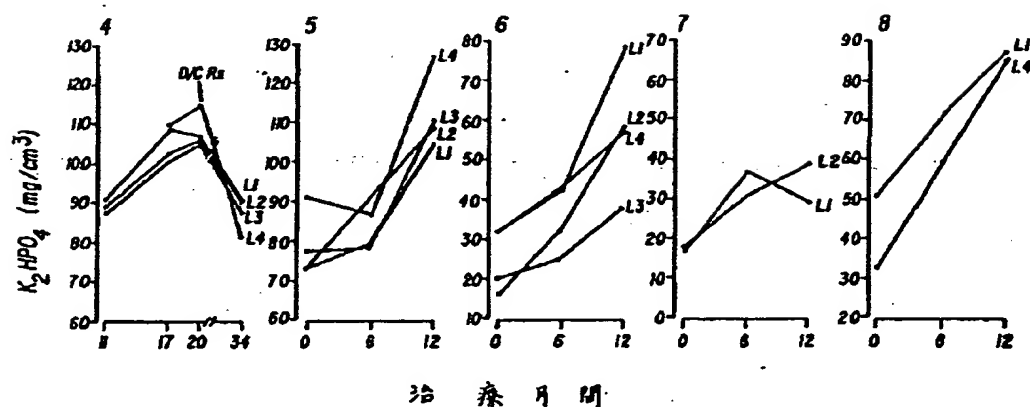


FIG. 1

第1頁の続き

⑨Int. Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号
//(A 61 K 37/24		
31:19		7330-4C
31:59		7252-4C
31:66		7252-4C
33:10		7252-4C
33:14)		7252-4C

⑦発明者 デイビッド、エム、ス アメリカ合衆国 マサチューセッツ州、ニュートン、ダド
ロビク リー 85

手続補正書 (方式)

昭和61年 7 月 23 日

特許庁長官 堀田 明彦 殿

1. 事件の表示

昭和61年 特許願 第78048号

2. 発明の名称

骨質密度増加用医薬複合剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

ザ、セネラル、ホスピタル、コーポレーション

4. 代理人

東京都千代田区丸の内三丁目2番3号
電話東京(211)2321 大代表

0428 弁護士 佐藤 一 雄

5. 補正命令の日付

昭和 61年 6 月 4 日

(発送日 昭和61年 6 月 24 日)

6. 補正の対象

願書の特許出願人の欄、委任状、明細書、図面

7. 補正の内容

- (1) 別紙の通り
- (2) 明細書および図面の添削(内容に変更なし)

